Myokardiyal Perfüzyon SPECT Görüntülemede Dipiridamol Stres EKG Bulgularının Klinik Önemi

The Clinical Importance of Dipyridamole Stress ECG Findings in Myocardial Perfusion SPECT Imaging

Dr. Tunç ÖNEŞ,[a]
Dr. Sabahat İNANIR,[a]
Dr. Ahmet TOPRAK,[a]
Dr. Fuat DEDE,[a]
Dr. T. Yusuf ERDİL,[a]
Dr. Feyza ŞEN,[b]
Dr. H. Turgut TUROĞLU[a]

[a]Nükleer Tıp AD,
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul
[b]Nükleer Tıp AD,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Bursa

Geliş Tarihi/*Received:* 05.09.2010
Kabul Tarihi/*Accepted:* 11.11.2010

Bu çalışmanın 69 olguyu kapsayan bir bölümü 2004 yılında Helsinki'de gerçekleştirilmiş olan Avrupa Nükleer Tıp Kongresinde ve İzmir'de gerçekleştirilmiş olan 6. Uluslararası Nükleer Onkoloji Kongresinde Poster olarak tebliğ edilmiştir.

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Dr. Tunç ÖNEŞ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nükleer Tıp AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
tones@marmara.edu.tr

Copyright © 2010 by
Türkiye Nükleer Tıp Derneği

ÖZET Amaç: Bu çalışmada koroner anjiyografi sonuçları "Altın standart" olarak kabul edilerek, dipiridamol infüzyonu sırasında ve sonrasında EKG'de izlenen anlamlı ST segment depresyonunun klinik önemi araştırıldı. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya 5 yıllık bir dönem içinde bölümümüze MPS ile değerlendirilmesi için refere edilen ve bu tetkik sırasında dipiridamol ile farmakolojik stres uygulanan hastalar alındı. Değerlendirme kriterlerine uygun olduğu saptanan toplam 76 olguya dipiridamol infüzyonu standart bir protokol ile uygulandı. Dipiridamol infüzyonu sırasında ve takibinde olguların EKG bulguları, kalp atım hızı ve kan basıncı değerleri kayıt altına alındı. **Bulgular:** Diagnostik koroner anjiyografi bulguları pozitif olarak değerlendirilen 60 hastanın 23'ünde (%38) IV dipiridamol infüzyonu sonrası ≥1 mm ST segment depresyonu gelişti. Dipiridamol infüzyonu sonrası anlamlı ST segment depresyonu 3 damar hastası olan olgularda daha sık izlenmiştir. Dipiridamol infüzyonu sırasında ve sonrasında EKG'de izlenen ST segment depresyonu için sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif öngörü değerleri sırasıyla %38, %81, %89 ve %26 olarak bulundu. Hipertansiyonun eşlik ettiği sol ventriküler hipertrofi varlığında ise spesifite değeri daha düşük bulunmuştur (%50). **Sonuç:** Dipiridamol infüzyonu sonrası oluşan ST segment depresyonu koroner arter hastalığı için sensitif olmasa da spesifik bir belirteçtir. Literatürdeki araştırmalar ışığında, dipiridamol ile farmakolojik stres sonrası anlamlı ST depresyonu izlenen ancak MPS sonucu normal raporlanan olgular yakın klinik takibe alınmalı ve bu olgu grubunda klinik gereklilik halinde ek diagnostik testlerden (koroner anjiyografi gibi) kaçınılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Myokard perfüzyon görüntülenmesi; elektrokardiyografi; dipiridamol; koroner arter hastalığı

ABSTRACT Objective: The results of the coronary angiography were accepted as a "Gold Standard" in this study and the clinical importance of significant ST-segment depression on the ECG during and after dipyridamole infusion was evaluated. **Material and Methods:** During a 5-year period, the patients who were referred for evaluation with MPS and underwent dipyridamole pharmacological stress were included in this study. Total 76 patients who fullfilled the evaluation criteria, underwent dipyridamole infusion according to a standard protocol. The cardiac rhythm was monitored continuously and ECG findings, heart rate and blood pressure were recorded during and after dipyridamole infusion. **Results:** Of 60 patients with a diagnostic positive coronary angiography, 23 (38%) developed ≥1 mm ST-segment depression after IV dipyridamole. Dipyridamole induced ST-segment depression occured more frequently in patients with three-vessel coronary artery disease. Sensitivity, specifity, positive predictive and negative predictive values for ST-segment depression on the ECG during and after dipyridamole infusion were 38%, 81%, 89% and 26% respectively. The specificity value was found lower in patients with left ventricular hypertrophy secondary to hypertension (50%). **Conclusion:** Although the ST-segment depression occuring after dipyridamole infusion is not sensitive for coronary artery disease, it is a specific marker. In the light of the research in the literature, close clinical follow-up and further diagnostic testing (ie, coronary angiography) should not be avoided in case of clinical necessity with normal MPS associated with significant ST-segment depression in patients undergoing dipyridamole pharmacologic stress testing.

Key Words: Myocardial perfusion imaging; electrocardiography; dipyridamole; coronary artery disease

Turk J Nucl Med 2010;19(2):58-67

Günümüzde koroner arter hastalığının tanı ve takibinde myokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ve diğer radyonüklid görüntüleme yöntemleri önemli yer tutmaktadır.

MPS esnasında gerekli egzersiz seviyesine ulaşamayan ya da çeşitli problemler nedeni ile egzersiz stres test uygulanamayan olgularda, çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılarak dinamik egzersizdekine benzer etkiler oluşturulabilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan stres yöntemlerinden biri olan dipiridamol ile yapılan pek çok çalışmada prognostik açıdan dipiridamol-MPS'nin, egzersiz-MPS ile benzer sensitivite-spesifite ve prognostik değere sahip olduğu literatürdeki pek çok çalışmada gösterilmiştir.[1-8]

Literatürde koroner arter hastalığı olan olgularda farmakolojik stres için kullanılan ajanlardan dipiridamol'ün uyardığı anlamlı ST depresyonunun %3-40 oranında izlendiği bildirilmekte olup dipiridamol'ün uyardığı EKG değişikliklerinin, myokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) sonuçları ile birlikte ve koroner anjiyografi ile kıyaslamalı olarak irdeleyen yeterli çalışma olmadığı dikkati çekmektedir.[9-19] Bu çalışmada koroner anjiyografi "Altın standart" kabul edilerek, dipiridamol ile farmakolojik stres uygulanan olgularda oluşan EKG bulgularının klinik önemi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif proje için çalışma grubuna dahil edilen tüm olguların ortak özelliği koroner arter hastalığı tanısı ya da takibi için Myokard Perfüzyon Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) ile değerlendirilmeleri ve bu tetkik sırasında tüm erişkin olgulara dipiridamol ile farmakolojik stres uygulanmasıdır. Koroner anjiyografisi olmayan hastalar ile MPS öncesi ya da sonrasında koroner anjiyografisi 3 aydan daha uzun bir süreye uzanan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma grubuna alınan hastalar 5 yıllık bir dönem içinde bölümümüze gönderilen hastalardır. Olguların büyük bir kısmını koroner anjiyografisi Marmara Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalınca yapılan hastalar oluşturmaktadır.

Diğer dışlama kriterleri ise aşağıda belirtilmiştir:

- Myokard Perfüzyon SPECT görüntülerinde "artefakt" saptanan olgular;
- Bazal EKG'sinde sol dal bloğu izlenen hastalar;
- Koroner arter by-pass greft operasyonu geçiren olgular;
- Kardiak pacemaker kullanan hastalar;
- Wolf-Parkinson-White sendromu saptanan olgular;
- Mikrovasküler kalp hastalığı saptanan ya da olasılığı olan olgular;
- Myokard Perfüzyon SPECT öncesi yapılan koroner anjiyografide girişimsel tedavi uygulanan hastalar (stent yerleştirilen, koroner anjiyoplasti ile revaskülarizasyon uygulanan hastalar gibi) değerlendirme dışında bırakılmıştır.

Değerlendirme kriterlerine uygun olduğu saptanan toplam 76 olguya dipiridamol infüzyonu standart bir protokol ile uygulanmış olup infüzyon esnasında ve takibinde olguların EKG kayıtları, kalp atım hızı ve kan basıncı değerleri kayıt altına alınmıştır. Hastaların 43'ünü erkek (%57) 33'ünü ise kadın (%43) hastalar oluşturmuştur (erkek/kadın oranı: 1,3/1). Yaşları ise 44-83 arasında olup yaş ortalamaları 65± 8.9 olarak hesaplanmıştır. Tüm olgulara ait demografik özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Myokard perfüzyon sintigrafi çekimleri bölümün rutin hasta akışına uygun olarak tek gün protokolü ile ve iki radyofarmasötik ajan kullanılarak (Tc-99m MIBI ve Tl-201) gerçekleştirilmiştir. 76 hastadan 43'ünde (%57) radyofarmasötik olarak Tl-201 kullanılırken 33'ünde (%43) ise Tc-99m MIBI kullanıldı. Çekimlerden 48 saat önce bütün hastaların kalp ilaçları kesildi, metil ksantin içeren besin maddelerini ve metil ksantin içeren ilaçları almamaları için gerekli uyarılar yapıldı. Görüntülemede Tl-201 ile yapılan çekimlerde genel amaçlı-düşük enerji kolimatörü ile donatılmış çift dedektörlü gama kamera (GE-Optima) kullanıldı. Tc-99m MIBI ile yapılan çekimlerde ise aynı gama kamera ile düşük enerjili-yüksek rezolüsyonlu ko-

TABLO 1: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri.

N	76
Yaş (ortalama±1sd)	65.0 ± 8.9
Cinsiyet (kadın/erkek)	33(%43) / 43(%57)
Aile Hikayesi	33 (%43)
Sigara İçimi	37 (%49)
Diabetes Mellitus	23 (%30)
Hiperlipidemi	48 (%63)
Hipertansiyon	55 (%72)
Geçirilmiş MI	25 (33)
Angina Öyküsü	46 (%61)
Sol Ventriküler Hipertrofi	21 (% 28)
Digital Kullanım Öyküsü	7 (%9)
Ca Kanal Blokörü Kullanım Öyküsü	24 (%32)
β-Blokör Kullanım Öyküsü	20 (%26)
Nitrat Kullanım Öyküsü	27 (%36)
ACE İnhibitörü Kullanım Öyküsü	25 (%33)

limatör kullanıldı. Tl-201 ile alınan görüntülerde her poz 40 saniyede alınırken, Tc-99m MIBI ile alınan görüntülerde ise stres görüntüleri 20 saniyede, istirahat görüntüleriyse 25 saniyede pozlandı. Ritm problemleri ve teknik problemler olmadığı müddetçe tüm Tc-99m MIBI görüntüleri EKG senkronizasyonu eşliğinde -gated tekniği ile- alındı. Çekimlerde Tl-201 kullanılan hastalarda 92,5-148 MBq (2,5-4 mCi) Tl-201 daha önce konulan kateter yolu intravenöz olarak verildi. Gerekli görüldüğü takdirde 37 MBq (1 mCi) Tl-201 injeksiyonunu takiben (injeksiyondan 1 saat sonra) reinjeksiyon görüntüleri ve 24. saat imajları elde edildi. Tc-99m MIBI kullanılan hastalarda ise önce istirahat görüntüleri 296-444 MBq (8-12 mCi) Tc-99m MIBI ile alındıktan sonra en az 2 saat beklenmek kaydı ile 888-1332 MBq (24-36 mCi) Tc-99m MIBI ile de stres görüntüleri elde edildi. MPS bulguları 2 nükleer tıp uzmanı tarafından fikir birliği sağlanarak değerlendirildi. Sonuçlar değerlendirilirken EKG-'de anlamlı değişiklik oluşturma potansiyeli olan reversible/parsiyel reversible hipoperfüzyon bulguları, American Society of Nuclear Cardiology (ASNC) tarafından 1999 yılında Journal of Nuclear Cardiology'de yayımlanan 20 segment modeli ve 5-puanlı skorlama sistemi (0: Normal Perfüzyon, 1: Perfüzyonda Hafif Azalma, 2: Perfüzyonda Orta Düzeyde Azalma, 3: Perfüzyonda İleri Düzeyde Azalma, 4: Uptake İzlenmedi) kullanılarak ve bu sistemde yer alan koroner arter alanları baz alınarak [sol ön inen koroner arter (LAD); sağ koroner arter (RCA); sol sirkumfleks koroner arter (LCX)] değerlendirildi.[20]

Farmakolojik stres için tüm hastalara dakikada 0,14 mg/kg i.v. olmak üzere toplam 4 dakikada 0,56 mg/kg dipiridamol infüzyonu (I.V.Persantine – Du-Pont Pharmaceuticals Company) uygulandı. Radyofarmasötik enjeksiyonu ise 7. dakikada uygulandı. Çalışma öncesinde (bazal EKG), dipiridamol infüzyonu süresince ve takip eden dönemde her dakika için 12 derivasyonlu EKG kaydı alındı. Sistolik ve diastolik kan basınçları not edildi. Dipiridamol infüzyonuna bağlı yan etkiler gözlendiğinde ise 75 mg. aminofilin 7.-8. dk.'daki 12 derivasyonlu EKG kaydı alındıktan sonra, radyofarmasötik ugulanmasını takiben en az 4-5 dk. beklendikten sonra ve yavaşça infüze edildi. Çalışma öncesi alınan bazal EKG kayıtları ile 7. ve 8. dakikalarda alınan EKG kayıtları (stres EKG) arasında saptanan farklar Marmara Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalında değerlendirildi. Stres EKG bulguları değerlendirilirken 1997 yılında American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) tarafından yayımlanan egzersiz stres test rehberinde kullanılan kriterler kullanıldı.[21] Bu kriterler uyarınca QRS kompleksinin bitiminden 60-80 milisaniye sonra izlenen ve en az 1 mm'lik "yatay" ya da "aşağı eğimli" segmenter ST depresyonu ya da elevasyonu anlamlı pozitif olarak kabul edildi. Ayrıca çalışma sonunda her hasta için sistolik kan basıncı ve kalp hızının çarpımı ile elde edilen istirahat ve stres dönemlerine ait "Rate Pressure Product" (RPP) değerleri hesaplanarak not edildi.

Koroner anjiyografi femoral yaklaşımla rutin ilaçlar kullanılarak yapılmıştır (General Electric DLX Angiographic Systems). Lezyonlara ait değerler ise anjiyografi sistemi içinde yer alan kantitatif koroner anjiyografi (KKA) sistemi ile ölçülmüştür. Hastaların koroner anjiyografileri iki deneyimli kardiyolog tarafından 1999 yılında ACC/AHA tarafından yayımlanan koroner anjiyografi rehberinde kullanılan kriterler kullanılarak değerlendirilmiş-

TABLO 1: Çalışmaya dahil edilen 76 olguya ait hemodinamik değişiklikler ve EKG bulguları

	İstirahat dönemi	Stres dönemi (7.-8. dk)
Kalp Hızı (atım/dk)	75±15,7	94±17,7
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	156±24,5 (110-210)	150±24,5 (110 -210)
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	89 ±12,7 (60-110)	86 ±12,0 (50-110)
RPP Değeri	11949 ± 3679 (5750-24300)	14193 ± 4188 (6270-27880)
Koroner Anjiyografi (+)	12092 ± 3771 (6600-24300)	14345 ± 4285 (7920-27880)
Koroner Anjiyografi (-)	11413 ± 3367 (5750-17670)	13623 ± 3877 (6270-20400)
Anlamlı ST depresyonu izlenmeyen olgular		50 (%66)
MPS (+)		37 (%49)
MPS (-)		13 (%17)
ST depresyonu izlenen olgular		26 (%34)
MPS (+)		25 (%33)
MPS (-)		1 (%1)
Toplam		76 (%100)

*Hemodinamik veriler ortalama ± 1sd (en küçük-en büyük değer) olarak sunulmuştur.

tir.[22] Koroner anjiyografi sonuçları değerlendirilirken, koroner anjiyografi sonuçları tamamen normal olarak değerlendirilen hastalar ile koroner anjiyografi sonuçlarında darlık derecesi %50'nin altında olan hastalar negatif olarak kabul edilirken; darlık derecesi %50'nin üzerinde olan hastalar ise pozitif olarak istatistiksel değerlendirmeye dahil edildi.

Bulguların istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows 13.0 paket programı ile yapılmıştır.

Bu retrospektif proje için Marmara Üniversitesi Yerel Etik Komite Başkanlığı'ndan onay alınmış ve çalışma Helsinki Deklerasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 76 olguda dipiridamol stres test ile oluşan hemodinamik değişiklikler ve EKG bulguları Tablo 2'de özetlenmiş olup 7.-8. dakikalardaki EKG bulguları istirahat dönemindeki EKG bulguları ile karşılaştırıldığında çalışmaya dahil edilen 41 olguda anlamlı ST elevasyonu ve/veya ST depresyonu izlenmemiş olup 9 olguda ise izlenen ST depresyonu 1 mm.'nin altında gerçekleşmiştir.

İstatistiksel bulgularımızın hesaplanmasında kullanılan koroner anjiyografi, EKG ve MPS bulgularının kıyaslamalı genel özeti Tablo 3'dedir.

TABLO 3: Çalışmaya dahil edilen olguların genel özeti.

		ANJİO (+)	ANJİO (-)
MPS (+)	EKG (+)	23	2
	EKG (-)	36	1
MPS (-)	EKG (+)	0	1
	EKG (-)	1	12

MPS bulguları, koroner arter alanlarına göre, koroner anjiyografi ve EKG bulguları ile kıyaslamalı olarak Tablo 4'de verilmiştir. Çalışmaya alınan 76 olgudan 14'ünde MPS bulguları negatif olarak değerlendirilmiştir. MPS bulguları pozitif olarak değerlendirilen 62 olgudan 1'inde LAD alanında sabit hipoperfüzyon izlenmiş ve MPS bulguları pozitif olarak kabul edilen bu olguda EKG bulguları ise negatif olarak değerlendirilmiştir. EKG'de anlamlı iskemik değişiklik oluşturma potansiyeli olan reversible/parsiyel reversible hipoperfüzyon izlenen olgu sayısı 61'dir.

Tablo 4'de belirtilen olgu grupları içerisinde, MPS'de tek koroner arter alanında iskemi izlenen hastalar içinde 2 olguda reverse redistribüsyon paterni izlenmiş olup bu olguların birinde EKG bul-

TABLO 4: Koroner arter alanlarına göre koroner anjiyografi ve EKG ile kıyaslamalıMPS bulguları.

	Koroner Anjiyografi (+)	MPS (+)
Tek koroner arter hastaları:	14 (%23)	13 (%21)
LAD	8 (%13)	2 (%3)
EKG (+)	3	1
EKG (-)	5	1
RCA	6 (%10)	7 (%11)
EKG (+)	2	3
EKG (-)	4	4
LCX	0 (%0)	4 (%7)
EKG (+)	-	1
EKG (-)	-	3
İki koroner arter hastaları:	18 (%30)	30 (%48)
LAD + RCA	7 (%12)	13 (%21)
EKG (+)	2	4
EKG (-)	5	9
LAD + LCX	8(%13)	6 (%10)
EKG (+)	2	3
EKG (-)	6	3
RCA + LCX	3 (%5)	11 (%17)
EKG (+)	2	5
EKG (-)	1	6
Üç koroner arter hastaları:	28 (%47)	19 (%31)
EKG (+)	12	8
EKG (-)	16	11
Toplam	60 (%100)	62 (%100)

* LAD: Sol Ön İnen Koroner Arter; LCX:Sol Sirkumfleks Koroner Arter; RCA:Sağ Koroner Arter

guları negatif diğerinde ise pozitifdir. Bu grup içerisindeki geriye kalan tüm hastalarda reversible hipoperfüzyon izlenmiştir.

MPS'de üç koroner arter alanında iskemi izlenen hastalar içinde yer alan 2 olgunun koroner anjiyografi bulguları negatif olmasına rağmen EKG bulguları pozitiftir. Bu grupta izlenen hakim perfüzyon paterni de reversible hipoperfüzyon olup yalnız 1 olgu için 2 koroner arter alanında (RCA ve LCX) parsiyel reversible hipoperfüzyon ve aynı olguda LAD alanında ise reversible hipoperfüzyon izlenmiştir. Bu son olgunun koroner anjiyografi bulguları ve EKG bulguları pozitif olarak değerlendirilmiştir.

MPS'de iki koroner arter alanında iskemi izlenen hastaların tümünün koroner anjiyografileri pozitif olarak değerlendirilmiş olup bu olgulardan 26'sında, her iki koroner arter alanında reversible hipoperfüzyon izlenmiştir. 1 olguda her iki koroner arter alanında (LAD'de ve LCX'te) parsiyel reversible hipoperfüzyon izlenmiştir. Bu son olgunun EKG bulguları negatifdir.

Olgulara ait koroner anjiyografi bulguları Tablo 4'de belirtilmiş olup üç damar hastası olan grup tek başına ele alındığında (n_1=28) ST segment depresyonu görülme oranının %43'e (12/28) ulaştığı izlenmektedir. Bu oran tek damar ya da iki damar hastası olan grupta (n_2=32) %34 (11/32) olarak hesaplanırken, çok damar (iki ya da üç damar) hastalarında ($n_{3=}$46) %30 (18/46) ve son olarak koroner anjiyografisi normal sınırlarda olan olgu grubunda ise (n_4=16) %19 (3/16) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda dipiridamol stres sonrası ST segment depresyonu saptanan toplam 12 üç damar hastasının 8'inde (%66) ST segment depresyonu en az 1,5 mm olarak gerçekleşmiştir.

Koroner anjiyografi bulguları "Altın standart" olarak kabul edildiğinde, MPS ve EKG bulguları için elde edilen duyarlılık değerleri sırası ile %98 ve %38 olarak hesaplanırken, özgüllük değerleri ise %81'dir. EKG bulguları için elde edilen pozitif ve negatif öngörü değerleri ise sırası ile %89 ve %26 olarak hesaplanmış olup doğruluk değeri ise MPS için %95 olarak bulunurken, EKG bulguları için %47'dir.

21 olguda hipertansiyonun eşlik ettiği sol ventriküler hipertrofi (21/76 - %28) saptanmış olup bu olguların 15'inde sol ventriküler hipertrofi tanısı için EKO bulguları kullanılırken diğer 6 olguda ise EKG bulguları yol gösterici olmuştur. Bu olgu grubu için sensitivite ve spesifite değerleri ise sırası ile %53 ve %50 olarak hesaptanmıştır.

Çalışmamızda MPS'nin sensitivite, spesifite ve doğruluk değerleri Tl-201 ve Tc-99m MIBI için ise sırasıyla %97-%100; %80-%83 ve %93-%97 olup her iki radyofarmasötik için benzerdir.

Çalışma ile ilgili istatistiksel bulgular Tablo 5'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Adenozin ve dipiridamol potent koroner vazodilatörler olup farmakolojik stres ajanları olarak egzer-

TABLO 5: İstatistiksel bulgular.

	MPS & Anjiyografi	EKG & Anjiyografi
Duyarlılık	% 98	% 38
Özgüllük	% 81	% 81
Doğruluk	% 95	% 47
(+) Öngörü Değeri:	% 95	% 89
(-) Öngörü Değeri:	% 93	% 26

siz stres yapamayan hasta grubunda güvenle kulanılmaktadır.[14,23] Dipiridamol stres ile ilgili yayınlar ve dipiridamol uygulama kılavuzu ilk kez 1978 yılında yayımlanmış ve küçük modifikasyonlar ile günümüze dek gelmiştir.[24] Dipiridamol-MPS ile egzersiz-MPS'nin kıyaslandığı çalışmalarda sensitivite ve spesifite farkı olmadığı, buna karşın çalışma esnasında ağrı görülme oranının dipiridamol için yarı yarıya azaldığı bildirilmiştir.[5] Yan etki insidansını gösteren en kapsamlı çalışma ise 1995 yılında Jean Lette ve ark. tarafından yapılmış (73806 hasta-19 ayrı ülke-59 farklı merkez) ve dipiridamol ile uyarılan ciddi yan etki olasılığının çok düşük olduğu bildirilmiştir.[25]

Klinik olarak anlamlı ST segment depresyonuna, vazodilatör farmakolojik stres sonrası, egzersiz stres sonrasına kıyasla daha az rastlanmaktadır.[9-12,14,26-28] Dipiridamol stres test sonrası için bu oran %3-40 arasında bildirilmekte olup bizim çalışmamızda %34 (26/76) olarak gerçekleşmiştir.[14-19] Ranhosky, 64 ayrı makaleden derlediği (3911 olgu) çalışmasında hastaların %7,5'inde dipiridamol stres sonrası ST segment depresyonu izlendiğini bildirmiştir.[29] Verani ve Iskandrian ise %6-34 arasında değişen oranlar bildirmiş ve ST segment depresyonu ile hastanın yaşı, koroner arter hastalığı varlığı ve Tl-201 redistribüsyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.[13] Abreu ve ark. adenozin'i kullandıkları çalışmalarında (607 olgu) ST segment depresyonu görülme sıklığını %12,5 olarak bulmuşlardır[(30)]. Bu çalışmadaki hastaların tümüne koroner anjiyografi uygulanamamıştır. Yine aynı grubun (Nishimura ve ark.) 101 hastayı kapsayan başka bir çalışmasında ise tüm hastalara koroner anjiyografi uygulanmış olup ST depresyonu görülme oranı %24'dür.[31] Her iki çalışmada da bu olguların MPS'leri incelendiğinde reversible perfüzyon defektleri ile ST segment depresyonu arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Verani ve ark. aynı makalede, koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı dökümente edilmiş olan başka bir grup için adenozin infüzyonu sırasında ST depresyonu izlenme oranını %34 olarak bildirmişlerdir.[26]

Literatürde koroner anjiyografi baz alınarak dipiridamol stres test EKG bulgularını tartışan çalışma sayısı sınırlıdır. Toplam 76 olgunun tümünün koroner anjiyografi ile birlikte değerlendirildiği bizim çalışmamıza en yakın araştırma Chalea ve ark.nındır.[32] Bu çalışmada koroner anjiyografide anlamlı darlık saptanan 60 olgunun 9'unda (%15) anlamlı ST depresyonu izlenirken bizim çalışmamızda ise bu oran %38 (23/60) olarak gerçekleşmiştir. Bu farkın en önemli nedeni, 3 damar hastası olarak değerlendirilen olgu sayımızın, koroner anjiyografide anlamlı darlık saptanan toplam olgu sayımızın %37'ni (28/60) oluşturmasıdır. Bu oran Chalea ve ark.nın çalışmasında ise %20'dir (sadece 12 olgu).[32] Bizim çalışma grubumuzda, anlamlı ST segment depresyonu görülme oranı tüm olgular için ise (koroner anjiyografide lezyon saptanmayan olgular da dahil edildiğinde) %34 (26/76) olup, bu değer literatür ile uyumludur.[13-19,28]

Vazodilatör stres ile oluşan ST segment depresyonunun, yaygın koroner arter hastalığını ve koroner kollateralizasyon varlığını göstermede bağımsız prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir.[14,26,28,33,34] Homma ve ark. dipiridamol infüzyonu sonrası anlamlı ST segment depresyonunun predominant olarak 3 damar hastası olan olgularda daha sık izlendiğini bildirmişlerdir.[35] Ayrıca literatürde 2 mm ve üstünde olmak üzere izlenen ST segment depresyonunun çok damar hastalığı ile ilişkili olduğu raporlanmıştır.[14] Olgu sayısı kısıtlı olmakla birlikte koroner anjiyografisinde 3 damar lezyonu saptanan hastalar (n_1=28) için bulgularımız, Homma ve ark.nın bulguları ile örtüşmektedir. Bu hipotezi destekleyen ancak genelde vazodilatör stres ajan olarak adenozin'in kullanıldığı yayınlar da mevcuttur.[14,26,28,33,34] Çalışmamızda dipiridamol stres sonrası ST segment depresyonu saptanan toplam 12 üç damar hastasının 8'inde (%66) ise ST segment

depresyonunun en az 1,5 mm'ye ulaştığı dikkati çekmektedir.

Dipiridamol infüzyonu sonrası oluşan perfüzyon anormallikleri, stenozun distalinde iskemi oluşmasından çok anormal koroner akım rezervinden kaynaklanmaktadır.[6] Dipiridamol (ya da adenozin) normal koroner arterde kan akımını 3-5 kat arttırırken, stenotik damarda ise bu etki sınırlıdır.[1,14,36,37] Endokardial tabakalardan epikardial bölgeye transmural bir 'koroner kaçış' ve bu kaçış sonucu endokardial perfüzyonda izlenen azalma ile iskemi arasında ilişki kurulmuştur.[14,28,,36,38,39] Bölgesel myokardial kan akımındaki farklılıklar, radyofarmasötik konsantrasyonlarında bölgesel farklılıklara, dolayısı ile perfüzyon defektlerine ya da iskemi olarak nitelendirilen hipoperfüze alanlara yol açmaktadır.[14]

Dipiridamol stres sonrası oluşan anlamlı ST segment depresyonu ile "iyi çalışan/işgören" anjiografik kollateral damarları ilişkilendiren yayınlar mevcuttur.[14,26,28,40] Dipiridamol stres ile 'koroner kaçış fenomeni' ve kollateralizasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen makaleler de dikkati çekmektedir.[1,13,14,24,28,36,40-43] Koroner kaçışın 2 alt tipinden biri olan 'interkoroner kaçış' ile kollateralizasyon arasında özellikle ciddi iskemi açısından daha çok ilişki olduğu, diğer alt tip olan 'transmural kaçış' ile kollateralizasyon arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir.[24,26,41,44] Anlamlı ST segment depresyonu izlenmeyen bazı olgularda kollaterallerin saptanması ve ST segment depresyonu olan bazı olgularda ise kollaterallerin izlenememesi dikkati çekmektedir.

1980'lerin ilk yarısında dipiridamol'ün uyardığı ST segment depresyonunun prognostik bir değere ise sahip olmadığı bildirilmekle birlikte daha sonra yapılan çalışmalar vazodilatör stres sonrası oluşan iskemik EKG değişikliklerinin masum bulgular olmadığı dile getirilmeye başlanmıştır.[15,41,44] Vazodilatör stres sonrası ST segment depresyonu izlenip MPS sonucu normal raporlanan ve bu ST segment depresyonunun araştırılması için koroner anjiyografiye yönlendirildiğinde anlamlı koroner darlık saptanan (yüksek oranda) olgular raporlanmıştır.[14,41,44] Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz yüksek spesifite ile yüksek pozitif öngörü değerleri bu bulgular ile paraleldir.

Anlamlı ST segment depresyonunun oluşum mekanizması ile ilişkili olduğu düşünülen diğer bir parametre de RPP'ta izlenen artıştır. RPP'ta izlenen artışa myokardial O_2 ihtiyacında hafif bir artışın eşlik ettiğini öne sürenler olsa da bu konuda net bir bulgu olmadığını ifade eden makaleler daha ağırlıktadır.[24,26,28,36] Bizim çalışmamızdaki olguların ortalama bazal RPP değeri, dipiridamol infüzyonu sonrasında 2244 birim artış (%18.8) göstermekte olup bu bulgunun temel nedeni kalp hızında izlenen artıştır. Koroner anjiyografisi negatif ve pozitif olan olgular ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise RPP değerlerinin ortalama artış oranında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Dipiridamol infüzyonu sonrası oluşan anlamlı ST segment depresyonunun, spesifitesinin yüksek sensitivitesinin ise düşük olduğu belirtilmiştir.[1,25,26,42,45-48] Bizim çalışmamızda sensitivite ve spesifite için sırası ile %38 ve %81 oranları saptanmış olup bu bulgular literatürle uyumludur. Vitola ve ark. 99 olguyu kapsayan bir çalışmada dipiridamol ile farmakolojik stres uygulanan hastalara, egzersiz stresin eklenmesi ile dipiridamol infüzyonu sonrası izlenen anlamlı ST segment depresyonunun sensitivitesinin yükseldiğini (%6'dan %34'e) ancak spesifitesinin ise bir miktar düştüğünü (%100'den %67'ye) bildirmişlerdir.[49] Lattanzi ve ark. tarafından koroner arter hastalığı saptanmış 57 hastayı kapsayan bir araştırmada çalışma grubunun %91'inde adenozin infüzyonu esnasında bölgesel duvar hareket bozukluğu ve %70'inde dipiridamol infüzyonu sonrasında ST segment depresyonu saptanmıştır.[50] Bu olguların antianginal medikasyon ile tedavilerinden sonra ise bölgesel duvar hareketi bozukluğu oranının %65'e, ST segment depresyonu oranının ise %51'e gerilediği izlenmiştir. Düşük sensitivite değerleri ile kullanılan ilaçlar arasında bir ilişki kurulabilir ancak bu konuda olgu sayısının daha fazla olduğu plasebo kontrollü prospektif çift-kör çalışmalara gerek vardır. Casale ve ark.nın gerçekleştirdiği ve 100 olguyu kapsayan bir başka araştırmada ise düşük düzeyde egzersizin eklenmesi ile ST segment depresyonu görülme oranının %12'den %26'ya çıktığı bildirilmektedir.[51]

EKG bulgularını belirgin olarak etkilediği düşünülen en önemli ilaç grubu digoksin ve türevleridir. Digoksin kullanımının sağlıklı bireylerde %25-40 oranında egzersizin uyardığı ST segment depresyonuna neden olduğu bildirilmekte ve bu ilaçların en az 2 hafta önceden kesilmesi önerilmektedir.[21,52-54] Çalışma grubumuzdaki digoksin kullanan 7 (%9) olgu incelendiğinde, 2 olgunun koroner anjiyografisi normal sınırlarda değerlendirilmiş ve bu iki olgudan yalnız birinde anlamlı ST segment depresyonu izlenmiştir. Kalan 5 hastanın ise koroner anjiyografi bulguları 3 damar hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Uyguladığımız stres tipinin egzersiz stres olmadığı, literatürde egzersiz stres test için önerilen kısıtlamaların dipiridamol stres için ön koşul olarak şart koşulmadığı da göz önüne alınırsa bu çalışmadaki kısıtlı digoksin kullanımının (n=7, %9) EKG bulgularımızı etkilemediği ileri sürülebilir. EKG'yi etkileyen diğer ilaçlar ise sempatomimetikler, salbutamol, kafein, atropin, beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, lityum, trisiklik antidepresanlar ve amiadaron'dur. Bizim çalışma grubumuzda ki olgular için beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri ve kafein için gerekli uyarılar yapılmış ve en az 2 gün önceden bu ilaçlar kesilmiştir. Plazma yarılanma süreleri göz önüne alındığında bu süre yeterlidir.[55,56] Çalışma grubumuz içinde yukarıda belirtilen diğer ilaçları kullanan olgular ise yer almamaktadır.

Sol dal bloğu olan olgularda saptanan ST segment depresyonunun iskemi ile ilişkisinin olmadığı bilinmektedir.[21,57] Bu nedenle sol dal bloğu olan olgular bu çalışma için dışlanmıştır. Sağ dal bloğu olan olgular için ise anterior göğüs derivasyonlarında (V1,V2,V3) iskemi ile ilişkisi olmayan ve egzersizin uyardığı ST segment depresyonu bildirilmişdir.[21,58] Sol göğüs derivasyonları (V5,V6) ile inferior derivasyonlar (II,aVF) için ise olumsuz bir görüş bildirilmemiştir.[21,58] Bizim olgularımız içinde 1 olguda komplet sağ dal bloğu saptanmış ancak bu olgunun stres EKG bulguları ise normal olarak değerlendirilmiştir. Diğer bir deyişle yanlış pozitif bir EKG bulgusu saptanmamıştır.

Hipertansiyonun eşlik ettiği sol ventriküler hipertrofi EKG bulgularımızı etkileyebilecek diğer bir faktör olup çalışmamız için bir limitasyon da teşkil edebilir. Sol ventriküler hipertrofinin egzesiz stres test için spesifite değerlerini düşürdüğü bildirilmektedir.[21] Vazodilatör stres uygulanmış olan olgular için bu konuya odaklanan çalışmalar yetersiz olup daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir.[14] Vashist ve ark., sol ventriküler hipertrofi saptanan olgularda bu bulgunun (çalışma adenozin ile yapılmıştır), anlamlı koroner arter darlığı mevcut ise MPS sonuçlarını etkilemediğini bildirmişlerdir.[59] Yine aynı çalışmada iskemik EKG bulgularının yüksek spesifitesinden bahsedilmiş ancak 146 olguyu içeren bu çalışmada olgulara koroner anjiyografi ise uygulanmamıştır.[59] Bizim çalışmamızda 21 olguda hipertansiyonun eşlik ettiği sol ventriküler hipertrofi (21/76 - %28) saptanmıştır. Bu olguların 15'inde sol ventriküler hipertrofi tanısı için EKO bulguları kullanılmıştır. Diğer 6 olguda ise EKG bulguları yol gösterici olmuştur. Bu olgular kendi içinde değerlendirildiğinde sensitivite ve spesifite değerleri sırası ile %53 ve %50 olarak hesaptanmıştır. Bu değerler sensitivite değerimizi hafifçe ve pozitif yönde, spesifitemizi ise negatif yönde etkilemektedir.

Bu çalışmanın diğer limitasyonları ise şöyle sıralanabilir. Olgu sayısı bu tip bir çalışma için yetersiz görülebilir. Olguların %37'sini 3 damar lezyonu olan hastalar oluşturmuştur. Bu olgularda anlamlı ST segment depresyonu görülme olasılığının yüksek olduğu açıktır. Çalışmamızda olgular Tc-99m MIBI ya da Tl-201 ile görüntülenmiştir. Koroner anjiyografi baz alındığında MPS için elde ettiğimiz sensitivite (%98), spesifite (%81) ve doğruluk (%95) oranları ise literatür ile uyumludur.

Elde edilen bulgular ve literatür ışığında tercihen medikasyon almamış, tam homojen dağılım gösteren (karşılaştırmalı olarak yeterli sayıda tek damar/iki damar hastalarını ve/veya yalnızca 3 damar hastalarını içeren) ve hipertansiyonun eşlik ettiği sol ventriküler hipertrofi izlenen hastaların dışlandığı bir çalışma grubu ile daha çok bilgi sahibi olunabilir.

Sonuç olarak; dipiridamol infüzyonu sonrası oluşan ST segment depresyonu koroner arter hastalığı için sensitif olmasa da spesifik bir belirteçdir.

Literatürdeki araştırmalar ışığında, dipiridamol ile farmakolojik stres sonrası ST depresyonu izlenen ancak MPS sonucu normal raporlanan olgular yakın klinik takibe alınmalı ve klinik gereklilik halinde bu olgu grubunda ek diagnostik testlerden (koroner anjiyografi gibi) kaçınılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Botvinick EH, Dae MW: Dipyridamole perfusion scintigraphy. Sem Nuc Med 1991;3:242-65.
2. Datz FL, Gullberg G, Gabor FV, Morton KA: SPECT myocardial perfusion imaging update. Sem US CT MRI 1991;12:28-44.
3. Hendel RC, Whitfield SS, Villegas BJ, Cutler BS, Leppo JA: Prediction of late cardiac events by dipyridamole thallium imaging in patients undergoing elective vascular surgery. Am J Cardiol 1992;70:1243-9.
4. Ignaszewski AP, McCormick LX, Heslip PG, McEvan AJ, Humen DP: Safety and clinical utility of combined intravenous dipyridamole/symptom-limited exercise stress test with coronary artery disease. J Nucl Med 1993;34:2053-61.
5. Leppo JA: Dipyridamole-Thallium imaging: The lazy man's stress test. J Nucl Med 1989;30:281-7.
6. McLaughlin DP, Beller GA, Linden J, Ayers CR, RipleyML, Taylor H, et all: Hemodynamic and metabolic corralates of dipyridamole-induced myocardial thallium-201 perfusion abnormalities in multivessel coronary artery disease. Am J Cardiol 1994;74:1159-64.
7. Stratmann HG, Tamesis BR, Younis LT, Wittry MD, Miller DD: Prognostic value of dipyridamole technetium-99m sestamibi myocardial tomography in patints with stable chest pain who are unable to exercise. Am J Cardiol 1994;73:647-52.
8. Verzijlbergen JF, Vermeersch PH, Laarman GJ, Ascoop C: Inadequate exercise leads to suboptimal imaging. Thallium-201 myocardial imaging after dipyridamole combined with low level exercise unmasks ischemia in symptomatic patients with nondiagnostic Tl-201 scans who exercise submaximally. J Nucl Med;1991;32:2071-8.
9. Leppo J, Boucher CA, Okada RD, Newell JB, Strauss HW, Pohost GM: Serial thallium-201 myocardial imaging after dipyridamole infusion: diagnostic utility in detecting stenoses and relationship to regional wall motion. Circulation 1982;66:649-56.
10. Boucher CA, Brewster DC, Darling RC, Okada RD, Strauss HW, Pohost GM: Determination of cardiac risc by dipyridamole-thallium imaging before peripheral vascular surgery. N Engl J Med 1985;312:389-94.
11. Leppo JA, O'Brien J, Rothendler JA, Getchell JD, Lee VW: Dipyridamole-thallium -201 scintigraphy in the prediction of future cardiac events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1984;310:1014-18.
12. Leppo J, Plaja J; Gionet M, Tumolo J, Paraskos JA, Cutler BS: Noninvasive evaluation of cardiac risc before elective vascular surgery. J Am Coll Cardiol 1987;9:269-76.
13. Verani MS: Pharmacologic stress testing and other alternative techniques in the diagnosis of coronary artery disease. In: Iskandrian AE, Verani MS; eds: Nuclear Cardiac Imaging. 3/ed; Oxford University Pres 2003:164-90.
14. Cosmai EM, Heller GV: The clinical importance of electrocardiographic changes during pharmacologic stress testing with radionuclide myocardial perfusion imaging. J Nucl Cardiol 2005;12:466-72.
15. Marshall ES, Raichlen JS, Kim SM, Intenzo CM, Sawyer DT, Brody EA, et al. Prognostic significance of ST-segment depression during adenozine perfusion imaging. Am Heart J; 1995;130:58-66.
16. Verani MS, Mahmarian JS, Hixson JB, Boyce TM, Staudacher RA: Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise. Circulation 1990;82:80-7.
17. Nguyen T, Heo J, Ogilby D, Iskandrian AS: Single-photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine-induced coronary hyperemia: correlation with coronary arteriography, exercise thallium imaging, and two-dimensional echocardiography. J Am Coll Cardiol 1990;16:1375-83.
18. Iskandrian AS, Heo J, NguyenT, Beer SG, Cave V, Ogilby JD, et al. Assessment of coronary artery disease using SPECT with thallium-201 during adenosine induced coronary hiperemia. Am J Cardiol 1991;67:1190-4.
19. Gupta NC, Esterbrooks DJ, Hilleman DE, Mohiuddin SM. Comparison of adenosine and exercise thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging. J Am Coll Cardiol 1992; 19:248-57.
20. Committee on nuclear cardiology: Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. J Nuc Cardiol 1999;6;G49-G84.
21. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al: ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). J Am Coll Cardiol 2002;40;1531-40.
22. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al: Committee on coronary angiography: ACC/AHA Guidelines for coronary angigraphy. J Am Coll Cardiol 1999;33;1756-824.
23. Heller GV. Tracer selection with different stress modalities based on tracer kinetics. J Nucl Cardiol 1996;3S15-21.
24. Iskandrian AS, Verani MS, Heo J: Pharmacologic stress testing: Mechanism of action, hemodynamic responses, and results in detection of coronary artery disease. J Nucl Cardiol 1994;1:94-111.
25. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD, Waters DD, Heller G, et al: Safety of dipyridamole testing in 73806 patients: The multicenter dipyridamole safety study. J Nucl Cardiol 1995;2;3-17.
26. Nishimura S, Kimball KT, Mahmarian JJ, Verani MS: Angiographic and hemodynamic determinants of myocardial ischemia during adenosine thallium-201 scintigraphy in coronary artery disease: Circulation 1993;87:1211-9.
27. Albro PC, Gould KL, Westcott RJ, Hamilton GW, Ritchie JL, Williams DL: Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacological coronary vasodilation. III. Clinical trial. Am J Cardiol;1978;41:751-60.
28. Chambers CE, Brown KA: Dipyridamole-induced ST segment depression during thallium-201 imaging in patients with coronary artery disease: Angiographic and hemodynamic determinants. J Am Coll Cardiol 1988;12:37-41.
29. Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J: Intravenous Dipyridamole Thallium Imaging Study Group: The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. Circulation 1990;81:1205-9.
30. Abreu A, Mahmarian JJ, Nishimura S, Boyce TM, Verani MS: Tolerance and safety of pharmacologic coronary vasodilation with adenosine in association with thallium-201 scintigraphy in patients with suspected coronary artery disease. J Am Coll Cardiol;1991;18:730-5.

31. Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, Verani MS: Quantitative thallium-201 single-photon emission computed tomography during maximal pharmacologic coronary vasodilation with adenosine for assessing coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1991;18:736-45.
32. Chalea WA, Cruz SH, Moraes AP, Soares Junior J, Giorgi MC, Izaki M, et al: Scintigraphy of miyocardial perfusion combined with pharmacologic stress with dipyridamole. Arq Bras Cardiol 1993;61:207-11.
33. Iskandrian AS, Heo J, LemlekJ, Ogilby JD, Untreker WJ, Iskandrian B, et al: Identification of high risk patients with left main and three vessel coronary artery disease by adenosine SPECT thallium imaging. Am Heart J 1993;125:1130-5.
34. Cortigiani L, Lombardi M, Michelassi C, Paolini EA, Nannini E: Significance of myocardial ischemic electrocardiographic changes during dipyridamole stress echocardiography. Am J Cardiol 1998;82:1008-12.
35. Homma S, Callahan RJ, Amer B, McKusick KA, Strauss HW, Okada RD, et al: Usefulness of oral dipyridamole suspension for stress thallium imaging without exercise in the detection of coronary artery disease. Am J Cardiol 1986;57:503-8.
36. Beller GA: Physiologic effects of intravenously administered dipyridamole or adenosine. In: Beller GA: Current problems in cardiology. Mosby-Year Book Inc;1991:504-5.
37. Gould KL: Pharmacologic intervention as an alternative to exercise stress. Sem Nucl Med 1987;17:121-30.
38. Homma S, Gilliland Y, Guiney TE, Strauss HW, Boucher CA: Safety of intravenous dipyridamole for stress testing with thallium imaging. Am J Cardiol 1987;59:152-4.
39. Feldman RL, Nichols WW, Pepine CJ, Conti CR: Acute effect of intravenous dipyridamole on regional coronary hemodynamics and metabolism. Circulation 1981;64:333-44.
40. Rosseel M, Dendale P, De Sadeleer C, Schoors D, Block P, Franken PR: Dipyridamole-induced angina pectoris during sestamibi stress test in patients with significant coronary artery disease: clinical, angiographic, and nuclear determinants. Angiology 1997;48:301-7.
41. Iskandrian AS, Heo J: Myocardial ischemia during pharmacologic coronary vasodilatation: a concept in search of definition. Cath Cardiovasc Diagn 1989;18:65-6.
42. Rugge PF, Wall EE, Bruschke AVG: New developments in pharmacologic stress imaging. Am Heart J 1992:468-85.
43. Beller GA: Dipyridamole thallium 201 imaging: How safe is it?[Editorial]. Circulation 1990;81:1425-7.
44. Iskandrian AS: Myocardial ischemia during pharmacological stress testing. [Editorial]. Circulation 1993;87:1415-7.
45. Marshall ES, Raichlen JS, Tighe DA, Paul JJ, Bruninger KM, Chung EK: ST-segment depression during adenosine infusion as a predictor of myocardial ischemia. Am Heart J 1994;127:305-11.
46. Zhu YY, Lee W, Botvinick E, Dae M, Chatterjee K, Danforth J, et al: The clinical and pathophysiologic implications of pain, ST abnormalities, and scintigraphic changes induced during dipyridamole infusion: their relationships to the peripheral hemodynamic response. Am Heart J 1988;116:1071-80.
47. Villanueva FS, Smith WH, Watson DD, Beller GA: ST-segment depression during dipyridamole infusion, and its clinical, scintigraphic and hemodynamic correlates. Am J Cardiol 1992,69:445-8.
48. Laarman GJ, Verzijlbergen JK, Ascoop CA: Ischemic ST-segment changes after dipyridamole infusion. Int J Cardiol 1987;14;384-6.
49. Vitola JV, Brambatti JC, Caligaris F, Lesse CR, Nogueira PR, Joaquim AI, et al: Exercise supplementation to dipyridamole prevents hypotension, improves electrocardiogram sensitivity, and increases heart-to-liver activity ratio on Tc-99m sestamibi imaging. J Nucl Cardiol 2001;8:652-9.
50. Lattanzi F, Picano E, Bolognese L, Piccinino C, Sarosso G, Orlandini A, et al: Inhibition of dipyridamole-induced ischemia by antianginal therapy in humans: Correlation with exercise electrocardiography. Circulation 1991;83: 1256-62.
51. Casale PN, Guiney TE, Strauss W, Boucher CA: Simultaneous low level treadmill exercise and intravenous dipyridamole stress thallium imaging. Am J Cardiol 1988;62:799-802.
52. Sketch MH, Mooss AN, Butler ML, Nair CK, Mohiuddin SM: Digoxin-induced positive exercise tests: their clinical and prognostic significance. Am J Cardiol 1981;48:655-9.
53. LeWinter MM, Crawford MH, O'Rourke RA, Karliner JS: The effects of oral propranolol, digoxin and combination therapy on the resting and exercise electrocardiogram. Am Heart J 1977;93:202-9.
54. Sundqvist K, Atterhög JH, Jogestrand T: Effect of digoxin on the electrocardiogram at rest and during exercise in healthy subjects. Am J Cardiol 1986;57(8):661-5.
55. Kayaalp O: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Feryal Matbaacılık; 4. Baskı, 2. Cilt 1353-4.
56. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. Appleton&Lange Publishers; 6th ed. 1995.
57. Whinnery JE, Froelicher VF, Stuart AJ: The electrocardiographic response to maximal treadmill exercise in asymptomatic men with left bundle branch block. Am Heart J 1997;94:316.
58. Whinnery JE, Froelicher VF Jr, Longo MR Jr, Triebwasser JH: The electrocardiographic response to maximal treadmill exercise in asymptomatic men with right branch bundle block. Chest 1977;71:335-40.
59. Vashist A,Victoria A, Blum S, Bella J, Heller EN. Do electrocardiographic changes with adenosine myocardial perfusion imaging predict ischemia in patients with left ventricular hypertrophy? Nucl Med Commun 2004;25: 553-6.